

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

122

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Raymond CAMATTA

Né le 18 Février 1910, à Toulon (Var)

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

-5 FEV 1951

Considérations sur l'intérêt clinique
du dosage de la fibrinémie
au cours du rhumatisme articulaire aigu
en pathologie infantile

Président : M. DEBRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

ACULTE

ECOLE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Raymond CAMATTA

Né le 18 Février 1910, à Toulon (Var)

Présentée et soutenue publiquement le 19 .

**Considérations sur l'intérêt clinique
du dosage de la fibrinémie
au cours du rhumatisme articulaire aigu
en pathologie infantile**

Président : M. DEBRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

DOYENS HONORAIRES
MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon

DOYEN. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	LEROUX (R.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.)
	CADENAT (F.)
	MONDOR (H.)
	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
Cliniques médicales	BENARD (H.)
	LAROCHE (G.)
	HARVIER (P.)
	LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOL (P.)
	LEVY-SOLAL (E.)
	PORTES (L.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMATRE (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FÉY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine de Travail	DESOLLE (H.)

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	CORDIER (J.-C.)
	Pr. s. ch.
	DEBEYRE (J.)
Anatomie pathologique	DELMAS (A.)
	Mlle GAUTHIER-
	VILLARS (P.)
Bactériologie	Pr. s. ch.
	(BUSSER (F.)
	FASQUELLE (R.)
Biologie médicale	NEVOT (A.)
	BOURLIERE (F.)
	ETTORI (J.)
Chimie médicale	Pr. s. ch.
	JAYLE (M.-F.)
	Pr. s. ch.
Dermato-syphillographie	SCHAPIRA (G.)
	DEGOS (R.)
	BULLIARD (H.)
Histologie	Pr. s. ch.
	COUJARD (R.)
	DESCLAUX (P.)
Hydrologie	DEBRAY (C.)
Hygiène	BOYER (J.)
	DEPARIS (M.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
	GAULTIER (J.)
Neurochirurgie	N...
Neurologie	SEZE (S. de)
	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
Obstétrique	MAYER (M.)
	MERGER (R.)
	RAVINA (J.)
Ophtalmologie	VARANGOT (J.)
	OFFRET (G.)
	DESVIGNES (P.)
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN (E.)
	Pr. s. ch.
	MADURO (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.)
Parasitologie coloniale ff	CHABAUD
Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.)
	BAUMANN (J.)
	GOSSET (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
	LAURENCE (G.)
	LEGER (L.)
Pathologie expérimentale	OLIVIER (Cl.)
	PADOVANI (P.)
	POILLEUX (M.)
Pathologie expérimentale	ROUX (M.)
	RUDLER (J.-C.)
	VERNE (J.-M.)
Pathologie expérimentale	MERKLEN (P.)
	BERNARD (J.)
	BOUDIN (G.)
Pathologie expérimentale	CASTAIGNE (P.)
	CONTE (M.)
	DECOURT (J.)
Pathologie expérimentale	DOMART (A.)
	DREYFUS (Gilbert)
	FAUVERT (R.)
Pathologie expérimentale	HAMBURGER (J.)
	KOURILSKY (R.)
	LAMY (M.)
Pathologie expérimentale	MAURIC (G.)
	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
Pathologie expérimentale	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (St.)
	TURIAF (J.)
Pédiatrie	LAPLANE (R.)
	MARIE (J.)
	LEVY (Mlle J.)
Pharmacologie	Pr. s. ch.
	CHEYMOL (J.-H.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.-L.)
	DOGNON (A.)
Physique médicale	Pr. s. ch.
	DJOURNO (A.)
	GOUGEROT (L.)
Psychiatrie	BARUK (H.)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	BROUET (G.)
	Chargé d'enseig
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (A.) (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*),
GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale .	AMELINE (A.)	Clinique médicale . . .	MARCHAL (G.)
	FUNCK-		MOUQUIN (M.)
	BRENTANO (P.)		SOULIE (E.)
	MENEGAUX (G.)	Clinique obstétricale . .	DIGONNET (L.)
	PATEL (J.)		ECALLE (G.)
Clinique médicale . . .	SICARD (A.)		LACOMME (M.)
	BOULIN (R.)	Clinique ophtalmologique	SUREAU (M.)
	BROUET (G.)		RENARD (G.)
	CACHERA (R.)		AUBIN (A.)
	DELARUE (A.)	Clinique urologique . . .	
	GARCLIN (J.)		
	HAGUENAU (M.)		COUVELAIRE (R.)
	LENEGRE (J.)		

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)

Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef . Docteur HAHN (A.).

Bibliothécaires Miles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153323_0119

A MA FEMME

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE

Professeur de la Chaire Médicale Infantile
à l'Hôpital des Enfants-Malades

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
notre jury de thèse.*

Hommages respectueux.

Travaux et observations faits dans le Service de

MONSIEUR MAURICE LAMY

Professeur Agrégé

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Avec toute ma reconnaissance.

Historique

Si on peut attribuer à HEWSON la découverte, en 1770, de la fibrine et de son rôle dans la coagulation du sang, c'est un clinicien français, ANDRAL, qui devait observer le premier, une cinquantaine d'années plus tard, les variations de la fibrinémie au cours de certains états pathologiques. A cette époque où lancette et palette étaient encore fort à l'honneur, ANDRAL recueille 200 à 300 cc. de sang d'un patient, il bat ce sang avec de fines baguettes d'osier réunies en faisceau, et sépare ainsi la fibrine qu'il dessèche puis pèse. Il remarque que, chez les sujets normaux la teneur du sang en fibrine est comprise entre 2,5 et 3,5 gr. par litre de sang. Procédé qui peut paraître primitif, mais dont les résultats sont comparables, comme nous le verrons, à ceux obtenus par les méthodes nouvelles.

En 1842, ANDRAL et son collaborateur GAVANET publient le résultat de leurs observations : ils notent que la fibrinémie est augmentée dans le rhumatisme articulaire aigu, la pneumonie, l'érysipèle, la cystite et la péritonite. Dans les deux premières affections, ils observent des taux atteignant parfois 10 gr. par litre. Au cours de la scarlatine en pleine période éruptive, la fibrinémie est normale aux environs de 3 gr. et, au cours des formes fébriles de tuberculose pulmonaire, ils observent des taux variant de 4 à 5 gr. Ils remarquent que l'augmentation de la fibrinémie est plus en rapport avec un « état phlegmasique » qu'avec la fiè-

vre, plus liée donc à l'inflammation qu'à la réaction fébrile.

Ces premières observations devaient sombrer dans une large indifférence et, pourtant, elles précédaient de plus d'un demi-siècle nombre d'épreuves biochimiques des plus anciennes dans la pratique médicale.

Il faut attendre les années 1880-1881 pour voir HAYEM reprendre ces travaux. Observant au microscope une goutte de sang fraîchement prélevée, il note que le réticulum fibrineux qui se forme sous ses yeux prend un aspect variable suivant les malades. Dans certains cas, ce réticulum est très dense et ces « plaques phlegmasiques » sont pour lui un indice d'excès de fibrine dans le sang. Par contre, il observe dans d'autres cas un réseau lâche, ce qu'il appelle des « plaques cachectiques », indice d'hypofibrinémie. Cette évaluation toute approximative lui permet de distinguer :

1) les affections où la fibrinémie est très élevée : pneumonie et rhumatisme articulaire aigu;

2) les affections où il y a augmentation nette mais beaucoup moins élevée : scorbut, purpura hémorragique, certains ictères et un cas de cancer du pancréas;

3) aspect normal du réticulum dans la plupart des maladies infectieuses éruptives;

4) il note enfin que la fibrine est notablement diminuée au cours des cachexies.

N'oublions pas que HAYEM apprécie et ne dose pas, et que certains troubles qu'il observe dans la formation du caillot peuvent être indépendants du taux de la fibrinémie.

Il faut attendre le début de ce siècle pour que soient mises au point des méthodes plus précises de dosage.

PFEIFFER, en Allemagne, recueillant le sang sur oxalate, sépare par centrifugation le plasma des élé-

ments figurés; il précipite ensuite la fibrine par un sel de soude, lave, sèche et étuve le caillot obtenu et, par une simple règle de trois, détermine le pourcentage de fibrine par litre de plasma.

En 1906, DOYON, expérimentant sur l'animal, montre le rôle prépondérant du foie dans la fibrinogénèse; il dose la fibrine en partant d'un caillot de sang spontanément coagulé qu'il dessèche et broie soigneusement et, après l'avoir longuement lavé à l'eau distillée pour en éliminer les éléments globulaires, il sèche à nouveau et pèse.

Les américains CULLEN et VAN SLYKE, en 1911, les premiers, pensent à doser la fibrine en déterminant la quantité d'azote dégagée en traitant le coagulum par le procédé de KJELDALL.

En 1921, FOSTER et WIPPLE mettent au point leur méthode pondérale dont découlent toutes celles utilisées actuellement. Ils recueillent le sang sur oxalate de chaux, prélèvent le plasma après centrifugation, précipitent le fibrinogène par un réactif à base de ClNa et de Cl^2Na . Après lavage et dessiccation, ils pèsent le caillot, ce qui leur donne le poids brut de fibrine. Ils détruisent ensuite par calcination la matière organique, pèsent les cendres représentant les minéraux des sels employés comme anticoagulant et précipitant; en déduisant ce poids du poids brut, ils obtiennent le poids net de fibrine.

Cette méthode et toutes les autres méthodes pondérales nécessitent une assez grande quantité de sang, 10 à 20 cc.; aussi, certains biochimistes devaient mettre au point des micro-méthodes basées sur le dosage de l'azote de la fibrine.

BANG recueille une goutte de sang sur un « papier spécial », il en extrait ensuite la fibrine par une solution de soude et dose l'azote; grâce à ce procédé, il obtient des résultats comparables à ceux des autres

expérimentateurs, soit un taux normal de fibrinémie variant de 2 à 4 gr. Mais il ne donne aucune indication sur la nature exacte du papier servant à recueillir le sang.

En 1923, HOWE utilisant seulement 1 cc. de plasma, dose l'azote total sur 0 cc. 5, puis il précipite la fibrine de 0 cc. 5 restant et sur le sérum doss l'azote. Ainsi, par différence, il connaît l'azote du fibrinogène. Ce procédé présente le grave inconvénient de nécessiter deux dosages, ce qui multiplie par deux les erreurs de mesure.

A peu près à la même époque, G. LEENDERTZ et GRUMELSKI, en Allemagne, mesurent la concentration du fibrinogène dans le sang par réfractométrie, en comparant l'échantillon à un étalon donné. Cette méthode serait simple et rapide si on pouvait compter sur sa fidélité, mais ce n'est pas le cas.

Dans les années suivantes, d'autres auteurs utilisent à l'étranger des procédés originaux. Ainsi Samuel ROSENFELD et Alex WIENER prélèvent 2 ou 3 cc. de sang sur oxalate de chaux, après centrifugation ils dilent 1 cc. de plasma dans 24 cc. de NaCl en solution, puis ajoutent 0 cc. 3 d'une solution au 1/5.000^e de venin de DRIED TIGER SNACKE (*Notechis scutatis*). Ils obtiennent ainsi une coagulation rapide, en deux à trois minutes; le précipité est alors recueilli sur papier filtre, lavé plusieurs fois à l'eau distillée puis séché à l'étuve à 110° pendant une heure. Ils notent que le taux normal de la fibrinémie est de 3 à 4 gr. par litre de plasma. Cette méthode aurait donc l'avantage d'exiger peu de sang et d'être assez rapide, mais pour obtenir cette rapide coagulation, il faut disposer du venin d'un reptile inconnu dans nos contrées.

Autre procédé original, celui de Joseph FINE, qui utilise une méthode colorimétrique par le biuret.

Il serait fastidieux d'énumérer tous les procédés proposés qui, à part quelques originalités exposées précédemment, ne diffèrent guère entre eux que par le choix de l'anticoagulant, de la solution précipitante et autres détails de technique sans grand intérêt pour le clinicien.

Procédés actuels de dosage de la fibrinémie

Les biochimistes actuels utilisent suivant leurs préférences personnelles les méthodes suivantes :

I. — METHODES PONDERALES

Plusieurs procédés ont été proposés à la suite des travaux de FOSTER et WIPPLE, ils sont particulièrement utilisés en France.

A. — BEZANÇON, WEILL et GUILLAUMIN préconisent la technique suivante : le sang est recueilli dans un tube à centrifuger contenant du citrate trisodique pulvérisé. Après centrifugation, on prélève 5 cc. de plasma, la fibrine est alors précipitée par une solution aqueuse de chlorure de sodium + chlorure de calcium en parties égales. Après deux heures d'étuve à 37°, le caillot de fibrine est formé, celui-ci est essoré, lavé à l'eau distillée puis à l'alcool et l'éther. Le caillot est remis à l'étuve pendant deux heures pour dessiccation puis pesé directement. Le chiffre obtenu multiplié par 200 donne directement le poids de fibrine par litre de plasma. Pour ces auteurs, taux normal : 3 à 4 grammes pour 1.000.

B. — LIAN et ses collaborateurs, au cours de leurs recherches qui comptent parmi les plus importantes faites en France, utilisent trois procédés mis au point par SASSIER, directeur du Laboratoire central de chimie de l'hôpital Tenon.

Technique à l'oxalate de potassium :

On recueille 15 cc. de sang sur 0 gr. 03 d'oxalate de potassium pulvérisé. Après centrifugation, on prélève 5 cc. de plasma, celui-ci est placé dans un vase à précipiter contenant 100 cc. de la solution suivante :

chlorure de sodium	8 gr.
chlorure de calcium	1 gr. 25
eau distillée	1.000 cc.

On abandonne trois heures à la température du laboratoire, ce qui suffit en général pour que la fibrine se prenne en masse sous forme de gelée qui se détache facilement des parois du vase. On place cette gelée dans un carré de toile fine repliée ensuite sur elle-même, on exprime énergiquement par torsion, on obtient finalement un bâtonnet de fibrine qui sera lavé à l'eau distillée, essoré entre plusieurs épaisseurs de papier filtre, puis séché à l'étuve pendant six heures à 110°. On pèse et on a le poids de fibrine auquel s'ajoute celui de l'oxalate de Ca. Pour avoir le poids net de fibrine, il faut calciner le caillot, la matière organique est ainsi détruite, le poids des cendres multiplié par 2,60 (coefficient ramenant le poids de ces cendres à ce qu'ils représentent de sel de chaux) est déduit du poids brut. On obtient ainsi le poids net de fibrine pour 5 cc. de plasma.

Méthode utilisant le froid comme anticoagulant :

SASSIER utilise une centrifugeuse Couptry dont les porte-tubes de grande dimension peuvent recevoir des intermédiaires. L'espace entre le tube à centrifuger et l'intermédiaire est rempli de glace en fusion, ce tube étant ainsi refroidi, on le sort de la centrifugeuse pour

recueillir 15 cc. de sang à analyser, on le replace immédiatement dans l'intermédiaire, puis on centrifuge pendant dix à quinze minutes à 4.000 tours. Le plasma est ensuite décanté et soumis à l'analyse comme dans le procédé précédent, avec toutefois l'avantage d'avoir une fibrine pure, ce qui évite la calcination et les deux pesées. Il faut mener l'opération assez rapidement pour éviter la coagulation et aussi ne pas trop refroidir la congélation du sang provoquant l'hémolyse. Les chiffres ainsi obtenus seraient comparables à 1 % près à ceux observés en utilisant la méthode précédente : soit 3 à 5 gr. chez les sujets jugés normaux. L'inconvénient est qu'il faut prélever le sang au laboratoire même et disposer d'une centrifugeuse dont les tubes puissent être refroidis à 3 ou 4°.

Méthode au citrate de soude :

On recueille 20 cc. de sang dans un tube à centrifuger gradué en cc. et contenant exactement 1 cc. de la solution suivante :

citrate de Ca	0,25
citrate de Na	5,5
H ²⁰	9
eau distillée	q. s. p. 100 cc.

La prise de sang terminée, le tube étant fermé par un bouchon, on remue soigneusement le mélange. Puis on centrifuge comme dans les autres procédés pour séparer le plasma des éléments figurés. On note alors le volume total de plasma (V), on en prélève 5 cc. et on le fait tomber dans 50 cc. d'une solution de chlorure de calcium :

chlorure de Ca	6
H ²⁰	0,55
chlorure de Na	8
eau distillée	q. s. p. 1.000 cc.

On laisse pendant trois heures à la température du laboratoire ou une heure à 37°. La fibrine est alors

précipitée, il reste à la recueillir, à la laver et dessécher comme précédemment. Le plasma citraté ne donnant pas de précipité de citrate de calcium, celui-ci est éliminé par lavage, il est donc inutile de calciner.

Soit P le poids de fibrine trouvé, la quantité de fibrine pour un litre de plasma sera :

$$X = \frac{P \times 1.000 \times V}{(V - I) \times 5}$$

Cette méthode est peut-être la moins précise et donne des écarts de 5 %, mais elle est plus pratique et plus rapide.

II. — METHODES VOLUMETRIQUES

Celles-ci sont employées d'une manière courante dans les pays anglo-saxons et germaniques. Elles sont basées sur le dosage de l'azote de la fibrine et dérivent du procédé de CULLEN et VAN SLYKE. On peut doser directement l'azote de la fibrine coagulée ou procéder par différence; c'est-à-dire doser l'azote du plasma, puis celui du sérum et, par soustraction, connaître le chiffre de l'azote de la fibrine. Cette dernière a été préconisée et utilisée par HOWE.

Les recherches les plus importantes en ce domaine ont été faites par Robert HILL et Virginia TREVOROW aux U.S.A. En 1941, ils exposèrent les avantages de leur micro-procédé, permettant avec 0 cc. 8 de plasma de doser :

- N total;
- N non protéique;
- N du fibrinogène;
- N de l'albumine;
- N de la globuline.

Chaque détermination étant faite avec 0 cc. 1 de plasma. Ils utilisent le procédé de HOWE pour la séparation

de la fibrine et la méthode de KJELDALL pour la mesure de l'azote. Ainsi, avec une quantité minime de sang, ils peuvent obtenir la teneur de celui-ci en ses diverses protéines.

Pour étalonner leur méthode et étudier en particulier les taux normaux de la fibrine, de l'albumine et globuline, ils effectuèrent en 1941-1942, 566 dosages sur 547 sujets différents, dont 303 du sexe masculin et 263 du sexe féminin : sujets en parfaite santé, sans tares connues et âgés de un jour à trente-neuf ans.

Si nous considérons la fibrine, seule protéine qui nous intéresse dans la présente étude, le chiffre moyen obtenu est d'environ 2 gr. 5 par litre de plasma, avec un écart compris entre 1 gr. 9 et 3 gr. 9. Contrairement à l'albumine et aux globulines dont le taux varie en fonction de l'âge, la teneur du sang en fibrine est constante de la naissance à l'âge adulte chez un sujet normal. Tout au plus, ce taux est-il légèrement plus élevé dans les premiers jours de la vie, pour arriver à la normale vers la quatrième semaine et s'y maintenir par la suite.

Critique et choix d'une méthode de dosage

Il faut avant tout être éclectique; si plusieurs procédés ont été proposés et utilisés, c'est qu'ils présentaient chacun leurs avantages. La méthode pondérale est certainement la plus simple et aussi la plus précise, particulièrement quand on use de citrate comme anticoagulant, ce qui évite après la pesée du caillot de calciner celui, de peser les cendres et d'en déduire le poids. Le procédé pondéral réduit au minimum les calculs correctifs et, par là, les erreurs; le seul inconvénient de cette méthode est d'exiger une quantité relativement importante de plasma, 5 cc., ce qui nécessite une ponction veineuse de 8 à 10 cc. de sang. Il n'est pas toujours aisé de faire un tel prélèvement chez l'enfant. Particulièrement au cours de certaines affections, comme la néphrose lipoïdique, où nous demandons à connaître le taux de nombreux autres éléments du sang. Ainsi, dans certains cas particuliers, il serait préférable d'utiliser une micro-méthode permettant avec une quantité minime de sang de doser toutes les protéines et l'azote non protéique. Mais, comme dans tous les micro-dosages, la marge d'erreur est assez grande et il faut des biochimistes particulièrement entraînés à ces méthodes pour qu'elle garde une valeur certaine.

Dans le cas qui nous occupe, il est par contre préférable de recourir au procédé plus simple de la pesée

directe du caillot de fibrine. Il est très rare que la maladie de Bouillaud frappe des nourrissons ou de très jeunes enfants, et la difficulté du prélèvement ne se présente guère. Aussi est-ce une méthode dérivée de celle préconisée par SASSIER, et que nous avons décrite précédemment sous le nom de « *méthode au citrate de soude* », qui a été utilisée pour les dosages notés dans les observations que nous avons relevées.

Taux normal de la fibrinémie

Au-dessus de quel chiffre devons-nous parler d'hyperfibrinémie ? Les divers auteurs ne sont pas d'accord sur ce point. En France, où les travaux de LIAN font autorité, on estime en général que la fibrinémie normale varie entre 3 et 5 gr. par litre de plasma. Ces chiffres paraissent relativement élevés si nous nous référons aux travaux des auteurs anglo-saxons qui, dans leur ensemble, admettent qu'en dessous de 2 gr. et au-dessus de 4 gr., il y a variation pathologique.

Cette différence de 30 % dans les taux admis peut être due à deux causes; d'abord à la méthode utilisée, et nous savons que si la méthode pondérale est plus en usage en France, les Américains donnent leur préférence au dosage volumétrique. Mais Abraham CANTAROW et Max TRUMPER, usant comparativement des deux procédés sur des échantillons de sang de mêmes sujets, obtiennent des chiffres de valeur égale. L'autre cause peut venir du choix des sujets dont le sang a été utilisé pour les dosages standard. Les Anglo-Saxons font largement appel à des volontaires choisis en dehors du milieu hospitalier et offrant le maximum de garantie d'équilibre physiologique; on pourrait, en France, obtenir les mêmes garanties en recourant aux centres de transfusion sanguine où il serait facile de prélever quelques cc. de sang sur de nombreux échantillons.

Nous n'avons pu procéder ainsi, la présente étude étant limitée aux variations de la fibrinémie au cours du rhumatisme articulaire aigu chez les enfants. Nos dosages standards ont donc été faits à partir d'échantillons provenant de jeunes consultants ou d'hospitalisés pour des affections banales, n'apportant aucune modification du taux du fibrinogène. Nous avons ainsi chez dix-huit sujets différents, obtenu des taux extrêmes variant de 2,8 à 4 gr. 1.

L'hyperfibrinémie dans le rhumatisme articulaire aigu de l'enfant

Tous les cliniciens sont d'accord pour reconnaître que la fibrinémie atteint des taux particulièrement élevés au cours de la maladie de Bouillaud. De nombreux auteurs signalent qu'un chiffre de 10 gr. par litre de plasma serait souvent observé au cours des poussées aiguës avec fièvre élevée. LIAN a même constaté dans un cas un taux de 17 gr. Ces auteurs insistent sur le fait que de pareils chiffres ne seraient jamais atteints au cours des arthrites gonococciques et du pseudo-rumatisme infectieux, tout en admettant qu'on peut voir dans ces affections une forte augmentation du fibrinogène : 7, 8 et même 8 gr. 5 pour 1.000.

Sans vouloir contester la valeur de ces observations, nous pouvons objecter que la marge est faible, que la fréquence du rhumatisme gonococcique et encore plus celle du pseudo-rumatisme infectieux est bien moindre que celle de la maladie de Bouillaud, aussi n'est-il pas étonnant d'y remarquer plus rarement des taux exceptionnels de fibrinémie.

Personnellement, si nous avons pu noter dans un cas de rhumatisme articulaire aigu le chiffre extrême de 8 gr. 9 pour 1.000 (obs. 11), dans la plupart des autres cas le taux de la fibrinémie était compris entre 6 et 8 grammes, soit environ le double de la normale. Et dans le seul cas de pseudo-rumatisme infectieux observé dans le service en 1949-1950, le chiffre de 9 gr. était atteint.

OBSERVATION N° 1

J. B..., neuf ans.

Entre dans le service le 13 octobre 1949 pour douleurs articulaires et température à 39°.

Le 17, persistance des douleurs articulaires et clocher thermique à 39°8.

Vitesse de sédimentation : 0. 70. 112. 135.

Fibrine : 6,9 gr.

Le 21, sédation des phénomènes articulaires, température à 37°8. Apparition d'un léger souffle systolique de la pointe, électrocardiogramme normal.

Sort du service le 3 décembre 1949 :

Température normale.

Vitesse de sédimentation : 0. 12. 30.

Cœur : éclat du premier bruit, souffle systolique de la pointe.

Conclusion. — Rhumatisme articulaire aigu avec valvulite mitrale.

OBSERVATION N° 2

M. B..., sept ans.

Hospitalisé le 15 novembre 1949 pour arthralgie des tibio-tarsiennes datant de quatre jours et accompagnée de maux de tête et constipation; aucune douleur articulaire dans les antécédents.

Examen : tuméfaction bilatérale des chevilles à type inflammatoire avec augmentation de la chaleur locale.

Aucune autre atteinte articulaire.

Pas d'érythème, pas de nodosités.

Cœur : bruits bien frappés, pas de souffle ni de frottements.

Le 19 novembre, les phénomènes articulaires ont disparu.

Fibrine : 4,5 gr.

Température : 37°5.

Vitesse de sédimentation : 0. 35. 55. 80.

Sortant le 5 décembre 1949 :

Température normale.

Cœur : auscultation normale.

Electrocardiogramme normal.

Conclusion. — Rhumatisme articulaire aigu. Guérison apparente sans séquelle cardiaque.

OBSERVATION N° 3

J. D..., treize ans.

Entre dans le service le 27 décembre 1949 pour des douleurs articulaires ayant débuté le 11 décembre 1949. N'avait pas été examinée par un médecin avant son hospitalisation.

A son entrée :

Température : 37°5.

Se plaint de douleurs au genou droit, on ne remarque rien à l'inspection; il existe une limitation douloureuse des mouvements de flexion de cet articlè; les autres articulations paraissent normales.

Pas d'érythème, pas de nodosités.

Pouls régulier, bien frappé, 100 pulsations.

Cœur : souffle holosystolique, assez intense, irradiant dans l'aisselle mais variable.

Le 3 janvier 1950 :

Fibrine : 5,6 gr.

Vitesse de sédimentation : 0. 118. 146.

Electrocardiogramme normal.

Température normale.

Numération et formule sanguine normales.

Le 14 janvier 1950 :

Douleurs à l'épaule et au poignet droits.

Température : 37°5.

Cœur : souffle systolique présentant les mêmes caractères que les jours précédents.

Quitte le service le 22 février 1950 sans aucune séquelle, cœur normal, pas de température, vitesse de sédimentation normale.

Conclusion. — Crise de rhumatisme articulaire aigu au cours del aquelle est apparu un souffle anorganique ayant disparu sans laisser de séquelle.

OBSERVATION N° 4

P. M..., onze ans et demi.

Hospitalisé le 26 novembre 1949 pour fièvre à 39°.

Examen à l'entrée :

Pâleur impressionnante, dyspnée avec battements des ailes du nez. A l'auscultation tout paraît normal, on note cependant que le foie déborde de deux travers de doigt.

L'examen neurologique est normal.

Une numération sanguine montre :

— globules rouges : 4.500.000;

— globules blancs : 26.200;

dont 88 % de polynucléaires.

Le 28 novembre 1949, la température est à 38°, l'enfant est moins abattu. A l'auscultation, on trouve un souffle systolique de pointe irradiant dans l'aisselle. A l'interrogatoire, on retrouve la notion d'une angine et de douleurs articulaires fugaces vers la mi-novembre.

Vitesse de sédimentation : 0, 80. 120.

Hyperleucocytose à 15.400 dont 81 % de polynucléaires neutrophiles.

Fibrine : 7,80 gr.

Le 3 décembre 1949 :

Température normale.

Persistence d'un souffle systolique de la pointe.

Fibrine : 4,6 gr.

Vitesse de sédimentation : 0. 40. 88.

Leucocytose à 9.000 dont 60 % de polynucléaires neutrophiles.

L'enfant rentre dans sa famille de 4 décembre 1949.

Conclusion. — Rhumatisme articulaire aigu compliqué de valvulite mitrale.

OBSERVATION N° 5

R. G..., dix ans.

Cet enfant entre dans le service le 22 août 1949, envoyé par son médecin traitant.

Antécédents :

Crise de rhumatisme articulaire aiguë en novembre 1945 traitée par salicylate de Na, amenant une guérison apparente des arthralgies sans séquelle.

En novembre 1947, épisode fébrile sans angine ni douleurs articulaires, mais le médecin traitant aurait constaté un souffle systolique et des signes d'insuffisance ventriculaire droite.

Examen le 23 août 1949 :

On est en présence d'un enfant obèse, en bonne santé apparente.

Cœur : rien à la palpation.

A l'auscultation, on entend un roulement présystolique avec éclat du premier bruit et dédoublement du deuxième bruit.

Poumons, abdomen, foie et rate normaux. Pas de fièvre.

Formule et numération globulaire normales.

Vitesse de sédimentation : 0. 6. 14.

Fibrine : 3,2 ‰.

Conclusion. — Cet enfant a été hospitalisé pour examen général chez un rhumatisant connu, la dernière crise étant apparemment guérie depuis de nombreux mois. Les examens de laboratoire sont normaux, comme il fallait s'y attendre.

OBSERVATION N° 6

Cl. P..., treize ans.

Cette enfant est admise dans le service le 25 mars 1950 pour douleurs abdominales accompagnées de fièvre à 40°.

Elle a déjà été hospitalisée dans le service en 1946 pour une maladie de Roger, diagnostiquée dès la naissance; elle avait alors quelques troubles légers se traduisant par une dyspnée d'effort. Elle était rentrée chez elle après une courte mise en observation, et depuis venait régulièrement à la consultation sans qu'on ait jamais remarqué de modification de son état cardiaque.

Le début des troubles actuels remonte au 22 mars : ce jour-là, l'enfant se plaint d'une douleur abdominale sus-iliaque droite. Après une bonne nuit, la douleur reprend le lendemain, elle s'accompagne alors de vomissements et d'intolérance alimentaire absolue, la température est de 38°8.

Le jour de son entrée, la douleur abdominale a disparu, la fièvre s'élève à 40° et l'enfant se plaint de douleurs à la cheville gauche. A l'examen, on remarque une légère voussure de la fosse iliaque droite; à la palpation, on sent une masse pleine, indolente, mais gargouillante; la cheville gauche est enflée au niveau de la malléole externe, la mobilisation active n'est pas limitée et est peu douloureuse.

A l'examen du cœur, on perçoit nettement un frémissement systolique maximum au troisième espace gauche, on entend un souffle systolique rude, râpeux, intense, irradiant dans toute l'aire cardiaque. La tension artérielle est de 10 1/2-5. Le foie ne déborde pas le rebord costal. La rate n'est pas perceptible.

Fibrinémie : 8,1 gr. ‰.

Vitesse de sédimentation : 0. 118. 130.

Numération et formule sanguine :

- hématies : 4.140.000;
- hémoglobine : 85 %;
- valeur globulaire : 1.
- leucocytes : 15.000;

— polynucléaires : 75 %;

— lymphocytes : 18 %;

— monocytes : 7 %.

Culot urinaire normal.

Hémoculture négative.

Le 31 mars, l'état général est amélioré, la tuméfaction de la cheville gauche est à peine perceptible, la température est à 38°. Pas de modification des bruits du cœur depuis le 25.

Le 22 avril, la température, pour la première fois, descend à 37°.

Sort du service le 9 mai 1950 : état cardiaque inchangé.

Conclusion. — Crise de rhumatisme articulaire aigu ayant évolué chez une enfant atteinte de cardiopathie congénitale sans laisser de séquelles.

OBSERVATION N° 7

M. L..., quinze ans.

Entre dans le service le 2 avril 1949 pour fièvre, toux et dyspnée.

Cette enfant est une rhumatisante connue qui a déjà fait deux crises de rhumatisme articulaire aigu; à la suite de la première crise, elle avait eu une atteinte cardiaque ayant laissé comme séquelle une valvulite mitrale.

A l'examen, on remarque une dyspnée très importante, la température est à 38°5, les accès de toux sont fréquents.

A l'auscultation, on perçoit quelques râles aux bases pulmonaires; on entend avec netteté le souffle systolique qui irradie vers l'aisselle; on note également un éclat du premier bruit, un dédoublement du deuxième et un roulement présystolique. Le cœur est rapide mais régulier.

La diurèse est bonne, il n'y a pas d'œdème malléolaire, pas d'éruption, le foie et la rate sont normaux.

Le 4, les diverses épreuves para-cliniques faites donnent les résultats suivants :

Fibrinémie : 6,50 gr. ‰.

Vitesse de sédimentation : 0. 50. 75. 115.

Numération sanguine et formule leucocytaire :

- hématies : 4.400.000;
- hémoglobine : 85 %;
- valeur globulaire : 0,80;
- leucocytes : 6.400;
- polynucléaires : 60 %;
- lymphocytes : 28 %;
- monocytes : 12 %.

Electrocardiogramme : allongement de PR 20/100.

Examen cyto-bactériologique des urines : rien d'anormal.

Pendant plusieurs semaines l'état général est stationnaire, toutes les hémocultures sont négatives.

On est vraisemblablement en face d'un rhumatisme cardiaque évolutif. La température revient à la normale fin juin, et l'enfant quitte le service le 15 juillet.

Nouvelle hospitalisation le 28 octobre 1949 pour fièvre et arthralgies. Le tableau clinique est à peu près identique au précédent; mais l'hémo-gramme est normal avec 4.500.000 hématies, 4.800 leucocytes dont 50 % de polynucléaires; la vitesse de sédimentation est beaucoup moins accélérée : 0. 9. 25; la *fibrinémie*, par contre, est voisine du taux noté en avril, et atteint 6,1 gr. Comme précédemment, plusieurs hémocultures sont négatives.

L'enfant sort du service le 6 janvier :

Etat cardiaque inchangé.

Température à 37°.

Conclusion. — Rhumatisme cardiaque évolutif.

OBSERVATION N° 8

J. Gr..., dix ans.

A été hospitalisé le 15 février 1949 en chirurgie pour appendicite, opérée le lendemain.

Le 18 au matin, l'enfant se plaint de douleurs vives à la cheville droite, on remarque alors un gonflement de l'articulation dont la mobilisation est douloureuse; puis la tibiotarsienne gauche est atteinte. Les douleurs s'atténuent spontanément et l'enfant sort du service de chirurgie le 25 apparemment guéri.

Le 14 mars, il entre dans le service pour une nouvelle poussée rhumatismale, cette fois localisée à l'épaule gauche.

On est en présence d'un enfant pâle, fatigué, abattu, maigre; on ne remarque pas de tuméfaction de l'articulation atteinte, la coloration de la peau à ce niveau est normale. La mobilisation active et passive est très douloureuse.

Le cœur est rapide, à l'auscultation on note un dédoublement du deuxième bruit, un souffle systolique de la pointe irradiant dans l'aisselle et, de plus, un souffle diastolique très doux.

L'examen des téguments ne montre ni éruption ni nodule, le foie et la rate paraissent normaux. Température : 37°8.

Le 16 mars :

Fibrinémie : 5,6 gr. ‰.

Vitesse de sédimentation : 0. 65. 95. 127.

Numération sanguine et formule leucocytaire :

- hématies : 4.320.000;
- hémoglobine : 80 %;
- valeur globulaire : 0,92;
- leucocytes : 13.600;
- polynucléaires : 58 %;
- lymphocytes : 38 %;
- monocytes : 4 %.

Le 19, les douleurs ont disparu, l'enfant est en assez bon état général, mais les signes cardiaques persistent. Il quitte le

service le 28 mars, guéri de sa crise articulaire, mais avec des séquelles cardiaques : souffle systolique de valvulite mitrale et un dédoublement net du deuxième bruit.

Conclusion. — Rhumatisme articulaire aigu avec atteinte cardiaque.

OBSERVATION N° 9

J. S..., cinq ans et demi.

Est hospitalisé le 11 juin 1949 pour douleurs de l'articulation tibiotarsienne gauche avec tuméfaction de l'articule et rougeur; la température s'élève à 40°.

A l'examen, on voit un enfant pâle, abattu, fébrile; on remarque la tuméfaction et la rougeur de la cheville gauche; la mobilisation passive de l'articulation n'est pas douloureuse. Les autres articulations sont indemnes; le cœur est rapide, les bruits sont assourdis, mais on ne perçoit ni souffle ni frottement. Le reste de l'examen clinique est négatif.

Le 12, les divers examens biologiques donnent les résultats suivants :

Fibrinémie : 8,9 ‰.

Vitesse de sédimentation : 0. 90. 132.

Numération sanguine et formule leucocytaire :

— hématies : 3.300.000;

— hémoglobine : 65 ‰;

— valeur globulaire : 0,96;

— leucocytes : 9.000;

— polynucléaires : 70 ‰.

L'électrocardiogramme montre un allongement de l'espace PR.

L'enfant est traité par le salicylate de soude, les signes articulaires s'amendent rapide, et on ne note aucune atteinte cardiaque dans les jours qui suivent. Il quitte le service le 8 juillet, guéri et sans aucune séquelle cardiaque.

Conclusion. — Rhumatisme articulaire aigu, guéri apparemment sans séquelle cardiaque.

OBSERVATION N° 10

P. J., sept ans.

L'enfant est adressé par son médecin traitant avec le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu.

La maladie a débuté il y a trois semaines, le 21 novembre, par une angine rouge, traitée et apparemment guérie par un collutoire banal. L'enfant retourne en classe quelques jours après.

Le 8 décembre, l'enfant est fatigué, fébrile, la mère contrôle la température qui s'élève à 39°; le médecin traitant ne trouvant aucune localisation précise, pense à un embarras intestinal et prescrit de la solution de Bourget.

Le 11 au matin, l'enfant se plaint de douleurs brutales localisées aux hanches et au poignet droit; ces douleurs ne se manifestent que lors des mouvements. Le médecin de la famille prescrit de l'entéro-salicyl et conseille l'hospitalisation.

A l'examen dans le service le 12 décembre, l'enfant paraît en bon état général, il est un peu pâle, la température est de 37°8. Les douleurs se sont bien atténuées depuis la veille et il marche sans difficulté. L'articulation coxo-fémorale paraît normale, pas de rougeur, pas de tuméfaction, aucune douleur spontanée ni à la palpation ni à la mobilisation; les mouvements passifs ne sont pas limités. Le poignet droit est un peu sensible à la palpation.

Les bruits du cœur sont légèrement assourdis, mais on ne perçoit ni souffle ni frottement, la tension artérielle est de 11 1/2-7, le pouls bat à 94 pulsations-minute. Le reste de l'examen clinique est négatif.

Le 13, les diverses épreuves biologiques donnent le résultat suivant :

Fibrinémie : 3,8 ‰.

Vitesse de sédimentation : 0. 60. 100. 130.

Numération sanguine et formule leucocytaire :

- hématies : 4.080.000;
- hémoglobine : 75 %;
- valeur globulaire : 0,91;
- leucocytes : 5.600;
- polynucléaires neutrophiles : 76 %;
- éosinophiles : 0 %;
- basophiles : 0 %;
- lymphocytes : 16 %;
- monocytes : 8 %.

Le 14, l'enfant ne se plaint de rien, les articulations sont normales, l'auscultation cardiaque ne montre aucune anomalie. L'électrocardiogramme révèle un allongement de PR (18 centièmes). La température est de 37°4.

Le 19, l'état général est très satisfaisant, mais on perçoit un léger souffle systolique de la pointe sans irradiation et dont le caractère organique est douteux. La vitesse de sédimentation est encore relativement élevée : 0. 21. 50. 94.

L'enfant sort le 22 décembre.

Conclusion. — Rhumatisme articulaire aigu sans complications.

OBSERVATION N° 11

P. C..., huit ans.

Cet enfant entre dans le service le 22 octobre 1949 pour un épisode fébrile ayant débuté le 17; ce jour-là, l'enfant s'est plaint au lever de douleurs abdominales, la température s'élevait à 38°5. Le jour de son entrée, les douleurs abdominales ont disparu, l'enfant est un peu abattu, mais ne se plaint de rien, on note une légère dyspnée. L'examen général ne révèle aucune affection respiratoire ou digestive, mais le cœur est rapide, les bruits sont sourds, on perçoit un frottement assez net à la base. A la radioscopie, on voit un gros cœur ne battant pas, il s'agit vraisemblablement d'une péricardite. On ne remarque pas d'éruption érythémateuse, les articulations sont absolument indemnes; cepen-

dant, à l'interrogatoire, on apprend que cet enfant aurait eu déjà plusieurs crises rhumatismales. Le température, ce jour-là, est de 38°.

Le 23, on pratique diverses épreuves de laboratoire qui donnent les résultats suivants :

Fibrinémie : 5,4 ‰.

Vitesse de sédimentation : 0. 70. 105. 125.

Numération sanguine et formule leucocytaire :

- hématies : 4.300.000;
- hémoglobine : 80 ‰;
- valeur globulaire : 0,93;
- leucocytes : 12.000;
- polynucléaires : 76 ‰.

On traite l'enfant par l'héparine (100 mgr. par jour pendant sept jours).

Le 31 octobre, l'état général est excellent, on n'entend plus de frottement, les bruits du cœur sont encore un peu sourds; à la radioscopie, la silhouette cardiaque est normale, les battements sont nettement visibles.

Le 24 novembre, l'enfant sort du service sans séquelle.

Conclusion. — Péricardite rhumatismale.

La fibrinémie au cours de la chorée

Nous avons, au cours de deux syndromes choréïques, dosé la fibrinémie. Dans le premier cas, qui était pur de tout antécédent rhumatismal, la température était normale, ainsi que la formule leucocytaire, seule la vitesse de sédimentation était légèrement élevée, la fibrinémie était à 3 gr. 45 (obs. n° 12).

Chez une autre fillette traitée depuis trois mois dans le service pour rhumatisme articulaire aigu compliqué de valvulite mitrale, s'était déclarée une hémichorée alors que l'état général était très amélioré. Or, si au début de l'hospitalisation la fibrinémie était à 6 gr. 5, elle était redescendue à 4 gr. 8 quand se sont manifestés les mouvements choréïques (obs. n° 13).

On ne saurait pourtant en déduire que la maladie de Sydenham est indépendante de celle de Bouillaud; mais la première évoluant généralement sans accompagnement de syndrome infectieux, il n'est pas étonnant qu'on n'y observe pas la même perturbation qu'au cours des crises aiguës fébriles de la seconde. Peut-être dans les formes hyperthermiques de chorée pourrait-on constater une hyperfibrinémie assez élevée, mais nous n'avons pas eu l'occasion de faire cette vérification.

OBSERVATION N° 12

C. A..., douze ans.

Entre dans le service le 27 mars 1950, envoyée par son médecin traitant, pour syndrome choréïque.

Le diagnostic de chorée est en effet indéniable devant le comportement général de l'enfant. L'examen clinique ne décèle aucune atteinte du cœur et des autres organes.

La température est normale.

Fibrinémie : 3,45 ‰.

Vitesse de sédimentation : 0. 10. 30.

Numération sanguine et formule leucocytaire :

— hématies : 4.190.000;

— leucocytes : 8.000;

— polynucléaires : 59 ‰.

OBSERVATION N° 13

L. A..., quatorze ans.

Hospitalisée le 22 mars 1950 pour douleurs articulaires accompagnées de fièvre, le début des troubles paraît remonter à la mi-février, date à laquelle l'enfant s'est plainte de courbature générale et d'angine.

Le jour de son admission, les douleurs articulaires ont disparu, la température est de 37°8, on remarque une légère dyspnée. Le cœur est rapide, 120 pulsations-minute, on entend nettement un souffle systolique de la pointe; le foie est normal, la rate non perceptible. Le reste de l'examen est négatif.

Le 24, on a le résultat des épreuves para-cliniques.

Fibrinémie : 6,5 ‰.

Vitesse de sédimentation : 0. 45. 78.

Numération sanguine et formule leucocytaire :

— hématies : 3.830.000;

— hémoglobine : 75 ‰;

— valeur globulaire : 0,97;

— leucocytes : 8.600;

— polynucléaires : 68 ‰.

Le 8 avril, l'état général est sensiblement le même, mais apparaissent des mouvements involontaires, d'abord localisés au

bras gauche. Dans les jours qui suivent, le caractère choréique des mouvements involontaires se précise, on note en particulier une élévation typique de l'épaule gauche.

Le 3 mai, la température est de 37°, on entend le souffle systolique avec la même intensité, les mouvements choréiques sont étendus à tout le côté gauche du corps. La fibrinémie est ce jour-là à 4,8 gr.

Relations entre la fibrinémie, la température, la vitesse de sédimentation et la leucocytose

C'est dans la période fébrile du début de la maladie de Bouillaud que l'hyperfibrinémie est la plus élevée; nous avons noté :

	<i>Fibrine</i>	<i>Température</i>
Obs. n° 8 :	8,9 gr.	40°
Obs. n° 5 :	8,10 «	38°8
Obs. n° 4 :	7,80 «	38°
Obs. n° 7 :	5,60 «	37°5

Observation N°	Température	Vitesse de sédimentation	Leucocytose + poly. en %	Fibrine pour 1.000
1	39°	0 — 70 — 112	12.200 74 %	6,9
2	37°5	0 — 35 — 55	8.200 61 %	4,5
3	37°5	0 — 118 — 146	7.200 58 %	5,6
14	39°5	0 — 80 — 120	17.200 81 %	9
4	38°	0 — 78 — 117	26.200 88 %	7,80
5	38°8	0 — 118 — 130	15.000 75 %	8,10
6	38°5	0 — 50 — 75	6.400 60 %	6,5
7	37°8	0 — 65 — 95	13.600 58 %	5,6
8	40°	0 — 90 — 132	9.000 70 %	8,9
9	37°5	0 — 60 — 100	5.600 76 %	3,8
10	38°	0 — 70 — 105	12.000 76 %	5,4
12	37°	0 — 10 — 30	8.000 59 %	3,45
13	37°8	0 — 45 — 78	8.600 68 %	6,5

Rhumatisme articulaire aigu : Obs. n°s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

Pseudo-rhumatisme infectieux : Obs. n° 14.

Chorée : Obs. n°s 12 et 13.

Mais la chute de la température précède de plusieurs jours le retour de la fibrinémie à la normale. Ceci est naturel, cette protéine, n'étant pas une substance anormale mais un des constituant du plasma. Il n'en est pas de même pour la vitesse de sédimentation, celle-ci toujours considérable à la période aiguë, persiste encore importante après la disparition des signes cliniques, alors que la fibrinémie est revenue à sa valeur physiologique.

Pendant la période fébrile de la maladie, on constate également une augmentation très nette de la leucocytose avec un fort pourcentage de polynucléaires neutrophiles. Nous avons noté des chiffres de 12.000, 15.000, 17.000 et même 26.200 leucocytes dont 70 à 80 % de polynucléaires neutrophiles. Dans le tableau suivant, on pourra comparer les valeurs des différents éléments dont nous venons de traiter.

Hyperfibrinémie et pronostic

L'élévation du taux de la fibrinémie n'est pas en relation avec l'intensité des réactions articulaires, pas plus que la gravité du pronostic n'est liée à ces manifestations. On ne peut qu'établir une relation entre l'hyperthermie et l'hyperfibrinémie, encore faut-il les comparer au début de la crise fébrile, l'équilibre thermique précédant de plusieurs jours le retour à la normale de la fibrinémie. Ainsi, l'hyperfibrinémie ne serait pas un témoin de l'intensité du processus infectieux, mais la simple manifestation hématologique d'une réaction variable en intensité selon les sujets atteints.

Les lésions endocarditiques évoluent indépendamment de la perturbation humorale n'ayant pas plus de relation avec celle-ci qu'avec l'intensité des atteintes articulaires. Sur dix cas primaires de rhumatisme articulaire aigu, nous avons noté, dans trois observations seulement, des complications cardiaques ayant entraîné des lésions valvulaires définitives (obs. n^{os} 1, 6, 10) et dans ces trois cas la fibrinémie s'élevait respectivement à 6,9, 7,80 et 5,6 gr. par litre de plasma. Alors que nous avons noté un taux plus élevé (8,9 gr.) chez un enfant ayant ensuite guéri de sa première crise sans aucune séquelle cardiaque (obs. n^o 11).

Hyperfibrinémie et diagnostic

Le fait que l'augmentation de la fibrinémie soit particulièrement remarquable au cours des manifestations aiguës de la maladie de Bouillaud est indéniable; mais on ne saurait assurer sur cette épreuve biologique un diagnostic incertain par ailleurs. Les arthropathies aiguës fébriles chez l'enfant relèvent dans leur très forte majorité de cette affection et, en général, le tableau clinique est suffisamment éloquent par lui-même. En cas de pseudo-rumatisme infectieux, le dosage de la fibrinémie ne saurait infirmer ou confirmer le diagnostic. Car si LIAN et ses élèves estiment qu'au cours de cette maladie on observe des chiffres inférieurs à 8 gr., nous retrouvons des valeurs équivalentes dans les cas les moins douteux de rhumatisme articulaire aigu. Par contre, dans la seule observation de pseudo-rumatisme infectieux que nous avons suivie, la fibrinémie s'est élevée à 9 gr. (obs. n° 14).

Comment ne pas être encore plus frappé par le fait suivant : chez une enfant hospitalisée dans le service pour néphrite aiguë survenue après une angine rouge suivie de douleurs articulaires, nous avons pensé qu'on pouvait se trouver en présence d'une néphrite rhumatismale, d'autant plus que la fibrinémie était à 8 gr. pour 1.000. Or, dans les jours suivants, une desquamation très nette des extrémités plantaires et palmaires nous montrait qu'il s'agissait en réalité d'une néphrite compliquée d'une scarlatine fruste ambula-

toire. En effet, la mère alors interrogée, se souvint avoir remarqué, un mois auparavant, une légère éruption érythémateuse sur le corps de sa fille, mais celle-ci ne se plaignant de rien, elle n'y avait attaché aucune importance. Serait-ce que l'hyperfibrinémie est un témoin humoral constant, ou tout au moins constaté au cours de la scarlatine et de ses complications ? Tous les auteurs, ANDRAL le premier, insistent sur le fait que le taux du fibrinogène est absolument normal chez les sujets atteints de fièvres éruptives et de scarlatine en particulier. Nous n'avons pu relever une seule observation d'hyperfibrinémie au cours des néphrites œdémateuses aiguës, infectieuses ou toxiques. Par contre, les auteurs américains et les autres cliniciens, qui à leur suite se sont penchés sur le problème de la néphrose lipéidique, ont remarqué que, contrairement aux autres protéines sanguines dont le taux est très fortement abaissé, il existait dans cette affection une augmentation notable du fibrinogène pouvant atteindre 7 et 8 grammes par litre de plasma. Or, dans le cas présent, il ne s'agissait nullement d'une néphrose, l'anasarque ayant rapidement cédé par le régime sec. Grâce à l'obligeance de M. MOLLARET, nous avons pu prélever à l'hôpital Claude-Bernard quelques échantillons de sang sur des scarlatineux; nous n'avons noté que des taux normaux variant entre 3 et 4 gr. pour 1.000. Chez une femme atteinte de rhumatisme scarlatineux en pleine évolution, la fibrinémie était à 3 gr. 8. Malheureusement, nous n'avons pu observer d'autres cas de néphrite, car les complications rénales de cette maladie, pour être classiques, n'en sont pas moins fort rares.

PONTECAILLE, à la suite des observations de LIAN et BOZEC, estime que la mesure de la fibrinémie permet d'établir un diagnostic entre le rhumatisme cardiaque évolutif et la maladie d'Osler. Tout particulièrement quand le tableau clinique comporte une fièvre égale ou

supérieure à 38°, la constatation d'une fibrine élevée pouvant dépasser 8 gr. doit faire penser à la maladie de Bouillaud, alors que la même température, avec une fibrinémie voisine de la normale, serait un argument précieux en faveur de l'endocardite maligne lente.

OBSERVATION N° 14

S. J..., onze ans.

L'enfant est hospitalisé dans le service le 6 février 1950. Depuis le 20 janvier l'enfant était fatigué, févreux, il toussait mais ne se plaignait de nulle part.

Brusquement, le 2 février 1950, il est agité de quelques frissons, il a mal à la gorge et se plaint de douleurs aux deux genoux. La mère constate que la température est à 40° et fait appel au médecin de la famille qui constate une angine et prescrit un traitement local.

Les deux jours suivants, même tableau clinique avec accentuation des arthralgies qui arrachent des cris de douleur à l'enfant. Le médecin conseille alors l'hospitalisation.

Examen à l'entrée : faciès très coloré, température à 40°.

En découvrant l'enfant, on constate une tuméfaction bilatérale des genoux; à gauche, on remarque sur la face antéro-externe du genou une plaque érythémateuse légèrement surélevée. La palpation est atrocement douloureuse, surtout à gauche; à la mobilisation passive, on ne peut ébaucher que quelques légers mouvements de flexion et d'extension. La recherche du choc rotulien n'est pas possible. On note à droite une adénopathie inguinale faite de quatre ou cinq ganglions durs, non douloureux et mobiles.

Appareil pleuro-pulmonaire : enfant tousse un peu; auscultation normale.

Appareil cardio-vasculaire : bruits du cœur un peu sourds, pas de souffle ni de frottements, 105 pulsations-minute, T. A. : 11-7.

Appareil digestif : langue saburrale, abdomen souple, rate non perçue, foie indolore débordant de 3 cm.

Le 7, état stationnaire; résultat des examens para-cliniques :

Numération sanguine et formule leucocytaire :

- globules rouges : 4.020.000;
- hémoglobine : 75 %;
- valeur globulaire : 0,92;
- globules blancs : 17.200;
- polynucléaires neutrophiles : 81 %;
- polynucléaires éosinophiles : 0 %;
- polynucléaires basophiles : 0 %;
- lymphocytes : 15 %;
- monocytes : 4 %.

Vitesse de sédimentation : 0. 80. 120.

Fibrine : 9 gr.

Examen du culot urinaire : normal.

Hémoculture : pas de germe.

Température : 39°5.

Le 9, les signes fonctionnels ont partiellement cédé. L'enfant a passé une assez bonne nuit, l'état général est bon, mais la température élevée persiste.

En plus du traitement salicylé, l'enfant reçoit 2 millions d'unités de pénicilline par jour.

Le 11, la température se maintient à 39°5. Peu de changements dans les signes locaux. Cœur : léger souffle systolique de la base, mais variable. Le foie déborde toujours le rebord costal. Une ponction du genou gauche permet de prélever un liquide citrin qui, à l'examen direct, ne montrera aucun germe, mais des polynucléaires altérés. On ne peut rien déduire de cette absence de germes, étant donné que depuis trois jours l'enfant reçoit 2 millions d'unités de pénicilline par vingt-quatre heures.

Le 13, grosse amélioration. Température à 38°. Les genoux sont moins douloureux; le placard érythémateux a disparu, cependant la tuméfaction articulaire et péri-articulaire persiste. On constate toujours un petit souffle systolique de la base.

Le 16, l'amélioration des signes généraux et locaux se poursuit. Un électrocardiogramme ne montre aucune anomalie du tracé.

Le 20, l'aspect des articulations se normalise; le genou gauche n'est plus tuméfié du tout, il est indolent, le genou droit paraît normal mais est encore légèrement douloureux. Il n'existe aucune ankylose des articulations, pas d'atrophie musculaire.

Fibrine : 4,9 gr.

Le 24, température à 37°. Bon état général, léger choc rotulien à gauche. L'auscultation du cœur ne décèle aucune anomalie.

Le 1^{er} mars 1950, l'enfant sort du service sans aucune séquelle.

Conclusion. — La gravité de l'état général, la température très élevée, l'épanchement articulaire, la présence de polynucléaires dans le liquide de ponction, permettent de conclure à un rhumatisme pseudo-infectieux.

OBSERVATION N° 15

P. A..., neuf ans.

Est hospitalisée le 15 novembre 1949 pour angine suivie d'arthralgies et de bouffissure de la face.

Début le 27 octobre 1949 par une angine et température à 38°. Cette angine persiste deux à trois jours puis apparaissent des douleurs articulaires aux épaules, aux poignets puis aux chevilles, la mère a remarqué que les deux chevilles étaient tuméfiées mais de coloration normale. La température était toujours à 38°; cette poly-arthrite, après une évolution de quatre jours, cède sans traitement.

Le 10 novembre, apparaît la bouffissure de la face accompagnée d'oligurie, d'abattement et d'essoufflement.

Dans les antécédents, on ne note aucune crise antérieure de douleurs articulaires.

Le jour de l'admission, l'enfant est pâle, sa face est bouffie, elle est légèrement abattue et se plaint d'essoufflement.

A l'auscultation, le cœur est rapide, mais on ne note ni souffle ni anomalies. L'appareil respiratoire paraît normal.

Le foie déborde le rebord costal de 3 cm. mais n'est pas douloureux à la palpation; la rate n'est ni percutable ni perceptible.

L'examen de la gorge révèle une angine érythémateuse discrète.

Aucune anomalie du système nerveux.

Pas d'éruption cutanée, on note une légère lésion impétigineuse au menton.

Depuis deux jours l'enfant urine très peu, on prélève aussitôt un échantillon par sondage, l'analyse montrera une albuminurie à 2 gr. par litre, dans le culot de centrifugation ni germe ni leucocytes, mais d'assez nombreuses hématies.

On note enfin que l'enfant a une taille de 1 m. 25 et pèse 28 kg. 600, alors qu'elle ne pesait que 26 kg. au début octobre.

Le 16 novembre, l'enfant est très consciente, non abattue, sa température est normale. Mais elle se plaint de nausées et la nuit précédente elle a eu épistaxis abondant. L'oligurie persiste. La tension artérielle est à 14 1/2-9, le cœur est rapide, 108 pulsations-minute, le deuxième bruit est un peu claqué.

Devant ce tableau de néphrite aiguë, l'enfant est mise au régime sec.

Le 21, l'état général paraît très amélioré, l'œdème a cliniquement disparu; le poids est revenu à 26 kg. La tension est toujours élevée, le taux de l'azotémie est de 0,37 ‰.

Le 22, en pensant à une néphrite rhumatismale rare mais possible, on fait un dosage de fibrine qui montre que celle-ci est très élevée et atteint 8 gr. par litre.

Mais le 23, un nouvel élément apparaît : il s'agit d'une desquamation lamelleuse des doigts. La mère interrogée nous apprendra qu'elle a bien remarquée, vers la mi-octobre, une légère éruption, mais que sa fille ne se plaignant de rien, elle n'y avait attaché aucune importance. On fait alors un prélèvement de gorge; celui-ci ne révéla pas de streptocoque hémolytique.

Le 1^{er} décembre, l'état général est excellent, la diurèse est revenue à la normale. La tension est à 9-5 1/2, le cœur paraît intact. Il n'y a plus d'albumine dans les urines, le culot urinaire ne révèle aucune anomalie.

L'enfant sort du service le 12 décembre, apparemment guérie, sans séquelle.

Conclusion. — Scarlatine ambulatoire compliquée de rhumatisme et de néphrite.



Conclusions

On peut estimer qu'il y a élévation anormale de la fibrinémie chez l'enfant, quand celle-ci dépasse dans le plasma le taux de 4 grammes pour 1.000.

Cette augmentation est constante au cours de la maladie de Bouillaud; ainsi, sur onze cas, nous avons noté dix fois un taux variant entre 4,5 et 8,9 grammes. Dans deux cas seulement cette élévation a été supérieure à 8 grammes, et chez l'enfant nous pouvons considérer que le chiffre de 7 grammes est déjà important.

Par contre, nous avons relevé des taux égaux, sinon supérieurs, chez des jeunes malades atteints d'autres affections.

Dans les cas litigieux, le diagnostic ne pourra être basé sur le résultat du dosage de la fibrinémie, de même le pronostic de la maladie de Bouillaud ne saurait être établi sur le résultat de cette épreuve de laboratoire.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DEBRE

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

- ANDRAL (G.). — Essai d'hématologie pathologique, 1843, p. 28-29 et 61-80.
- ANDRAL (G.) et GAVANET. — Recherches sur les modifications de quelques principes du sang dans les maladies. (*Annales de Chimie et de Physique*, t. LXXXV, 1846, p. 208-212.)
- BEZANÇON, WEILL (Guy) et GUILLAUMIN. — Le sang dans le R. A. A. (*Annales de Médecine*, t. 19, 1926, p. 209-217.)
- CANTAROW (Abraham) et TRUMPER (Max). — Chimical Biochemistry, 1943, p. 235-237.
- FINE (Joseph). — Determination of fibrin by the Biuret method. (*Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, t. 21, 1936, p. 1084-1086.)
- FOSTER et WIPPLE. — New process of ponderal determination of fibrinogene in Blood. (*American Journal of Physiology*, t. 58, 1921-1922, p. 293-295.)
- HAYEM. — Sur l'application de l'examen anatomique du sang au diagnostic des maladies. (*Compte Rendu des Séances de l'Académie des Sciences*, 10 janvier 1881.)
- Du diagnostic du rhumatisme au moyen de l'examen du sang. (*Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux*, t. 22, 1881, p. 18-21.)
- HILL (Robert) et TREVOROW (Virginia). — Normal variation in the concentration of fibrinogene, albumin and glo-

- bulin in blood plasma. (*Journal of Physical Chemistry*, t. 46, 1942, p. 1117-1129.)
- LEENDERTZ et GROMELSKI. — Zwei neue methoden zur fibrinogenbertummung. (*Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, t. 94, 1922, p. 114-125.)
- LIAN, SASSIER, FACQUET et FRUMESAN. — Dosage pondéral de la fibrinémie. (*Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux*, 24, 1936, p. 598-599.)
- LIAN, FACQUET, LE BOZEC. — Intérêt du dosage du fibrinogène sanguin pour le diagnostic des endocardites rhumatismales et des endocardites malignes lentes. (*Archives des Maladies du Cœur*, mars-avril 1941.)
- PONTECAILLE. — Intérêt du dosage du fibrinogène sanguin pour le diagnostic de l'endocardite maligne lente. (*Thèse*, Paris, 1941.)
- ROSENFELD (Samuel) et WIENER (Alex). — (*Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, t. 32, 1935, p. 788-791.)
- SASSIER. — Emploi du froid pour retarder la coagulation du sang. Son application au dosage de la fibrinémie. (*Société de Biologie*, t. 125, 1937, p. 17-21.)
- HOWE (Paul E.). — The détermination of fibrinogen by precipitation with sodium sulfate compared with the precipitation of fibrinogen by the addition of calcium chlorid. (*Journal of Biology and Chemistry*, t. 45, 1923, p. 235-240.)